

⑤ 4 4500 6

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Mai 2002 (23.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/40163 A1

- | | | | | |
|--|--|---|--|----|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁷ :
11/00 // F04B 43/00 | B01L 3/02, | 2314/00 | 29. November 2000 (29.11.2000) | CH |
| (21) Internationales Aktenzeichen: | PCT/CH01/00672 | (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): | TECAN TRADING AG [CH/CH]; Seestrasse 103,
CH-8708 Männedorf (CH). | |
| (22) Internationales Anmeldedatum: | 15. November 2001 (15.11.2001) | (72) Erfinder; und | | |
| (25) Einreichungssprache: | Deutsch | (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): | INGENHOVEN, Nikolaus [DE/CH]; Alte Landstrasse 48, CH-8708 Männedorf
(CH). SCHMID, Noa [CH/CH]; Tannenweg 1, CH-9472
Grabs (CH). | |
| (26) Veröffentlichungssprache: | Deutsch | (74) Anwalt: | HEUSCH, Christian; OK pat AG, Chamer-
strasse 50, CH-6300 Zug (CH). | |
| (30) Angaben zur Priorität: | 2252/00 17. November 2000 (17.11.2000) | CH | | |

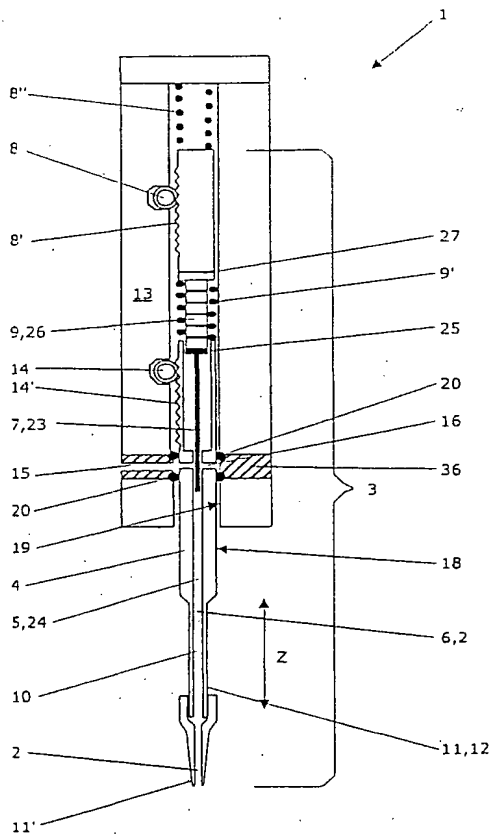
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE FOR THE TAKE-UP AND/OR RELEASE OF LIQUID SAMPLES

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG ZUR AUFNAHME UND/ODER ABGABE VON FLÜSSIGKEITSPROBEN



WO 02/40163 A1



(57) Abstract: The invention relates to a device (1) for the take-up and/or release of samples of a liquid (2). Said device comprises a movable unit (3) that is provided with a hollow body (4) with a cavity (5) that is substantially filled with a system liquid (6) or a sample liquid (2), and with a movable element (7) that acts upon the cavity (5) and aspires and/or dispenses the liquid (2). The movable unit is further provided with a first drive element (8') for displacing the movable element (7) during aspiration and/or dispensing, which engages or can be engaged with the a first drive (8), with a pulse generator (9) that generates compression waves in one of the liquids (2, 6) in the cavity during dispensing, with a liquid conduit (10) that communicates with the cavity (5) and with a pipette tip (11) or an adapter (12) for receiving an ejectable pipette tip (11'). The liquid conduit (10) verges into the adapter (12) and/or the pipette tip (11, 11') or comprises the pipette tip (11) and/or the adapter (12). The inventive device is further characterized in that the movable unit (3) is disposed on a support unit (13) to be movable at least in the direction of the X, Y or Z axis. The support unit (13), for the purpose of displacing the movable unit (3) in the direction of the X, Y or Z axis, comprises at least one second drive element (14') that engages with the second drive (14) and the support unit (13) comprises a flush conduit (15). The hollow body (4) comprises a flush inlet (16) that communicates with the cavity (5) and, as a consequence of its movability in the direction of the X, Y or Z axis, is adapted to link or separate the flush conduit (15) and the flush inlet (16). The invention further relates to corresponding systems (40) comprising one or more devices (1) and to the use thereof for pipetting or dispensing liquid samples.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung (1) zur Aufnahme und/oder Abgabe von Proben einer Flüssigkeit (2), welche eine Bewegungseinheit (3) umfasst, wobei diese Bewegungseinheit einen Hohlkörper (4) mit einem Hohlraum (5), der mit einer Systemflüs-

sigkeit (6) oder einer Probenflüssigkeit (2)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

im Wesentlichen füllbar ist, und mit einem auf den Hohlraum (5) wirkenden Bewegungselement (7) zum Aspirieren und/oder Dispensieren der Flüssigkeit (2) umfasst. Zudem umfasst die Bewegungseinheit ein, im Eingriff mit einem ersten Antrieb (8) stehendes, bzw. In-Eingriff bringbares, erstes Antriebselement (8') zum Auslenken des Bewegungselements (7) beim Aspirieren bzw. Dispensieren; einen Impulsgenerator (9) zum Erzeugen von Druckwellen in einer der Flüssigkeiten (2,6) im Hohlraum (5) beim Dispensieren; eine Flüssigkeitsleitung (10), in welche der Hohlraum (5) mündet sowie eine Pipettenspitze (11) oder einen Adapter (12) zur Aufnahme einer abwerfbaren Pipettenspitze (11'), wobei die Flüssigkeitsleitung (10) in den Adapter (12) und/oder die Pipettenspitze (11,11') übergeht bzw. die Pipettenspitze (11) und/oder den Adapter (12) umfasst. Die erfindungsgemäße Vorrichtung (1) ist dadurch gekennzeichnet, dass die Bewegungseinheit (3) an einer Trägereinheit (13) zumindest in Richtung einer X-, Y- oder Z-Raumachse beweglich angeordnet ist, wobei die Trägereinheit (13) - zum Bewegen der Bewegungseinheit (3) in Richtung einer X-, Y- oder Z-Raumachse - zumindest ein, im Eingriff mit einem zweiten Antrieb (14) stehendes, zweites Antriebselement (14') und die Trägereinheit (13) zudem eine Spüleleitung (15) umfasst und wobei der Hohlkörper (4) einen in den Hohlraum (5) mündenden Spüleinfluss (16) umfasst und - in Folge seiner Beweglichkeit in Richtung einer X-, Y- oder Z-Raumachse - zum Verbinden und Trennen von Spüleleitung (15) und Spüleinfluss (16) ausgebildet ist. Zudem umfasst die Erfindung entsprechende Systeme (40) mit einer oder mehreren Vorrichtungen (1) sowie deren Verwendung zum Pipettieren oder Dispensieren von Flüssigkeitsproben.

5

10

15

Vorrichtung zur Aufnahme und/oder Abgabe von Flüssigkeitsproben

20

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Aufnahme und/oder Abgabe von Flüssigkeitsproben entsprechend dem Oberbegriff des unabhängigen Anspruchs 1 sowie Systeme, die eine oder mehrere solcher Vorrichtungen umfassen.

25

Es ist bekannt, dass Tropfen mit einem Volumen von mehr als 10 μl sehr einfach über die Luft abgegeben werden können, weil die Tropfen bei korrektem Umgang mit der Pipette von selbst die Pipettenspitze verlassen. Die Tropfengrösse wird dann durch die physikalischen Eigenschaften der Probenflüssigkeit, wie Oberflächenspannung oder Viskosität bestimmt. Die Tropfengrösse limitiert somit die

30

Auflösung der abzugebenden Menge Flüssigkeit.

Die Aufnahme und Abgabe, d.h. das Pipettieren von Flüssigkeitsproben mit einem Volumen von weniger als 10 μl verlangt meist Instrumente und Techniken, welche die Abgabe solch kleiner Proben garantieren. Das Abgeben einer Flüssigkeit

mit einer Pipettenspitze, d.h. mit dem Endstück einer Vorrichtung zur Aufnahme und/oder Abgabe von Flüssigkeitsproben kann aus der Luft ("From Air") oder über das Berühren einer Oberfläche geschehen. Diese Oberfläche kann die feste Oberfläche eines Gefässes ("on Tip Touch") sein, in welches die Flüssigkeitsprobe
5 abgegeben werden soll. Es kann auch die Oberfläche einer sich in diesem Gefäss befindlichen Flüssigkeit ("on Liquid Surface") sein. Ein an das Dispensieren anschliessender Mischvorgang ist - besonders bei sehr kleinen Probenvolumina im Nano- oder gar Picoliter-Bereich zu empfehlen, damit eine gleichmässige Verteilung des Probenvolumens in einer Reaktionsflüssigkeit gewährleistet ist.

10

Wegwerfspitzen bzw. abwerfbare Pipettenspitzen reduzieren wesentlich die Gefahr eines ungewollten Übertragens von Probenanteilen in ein Gefäss (Kontamination). Bekannt sind einfache Wegwerfspitzen (sogenannte "Air-Displacement Tips"), deren Geometrie und Material für das reproduzierbare Aufnehmen
15 und/oder Abgeben von sehr kleinen Volumina optimiert ist. Die Verwendung von sogenannten "Positive-Displacement Tips", welche an ihrer Innenseite einen Pumpkolben aufweisen, ist ebenfalls bekannt. Zum Automatisieren des Pipettierprozesses von Volumina unterhalb 10 µl müssen zwei Vorgänge voneinander unterschieden werden: Die definierte Aufnahme (Aspiration) und die anschliessende
20 Abgabe (Dispensierung) von Flüssigkeitsproben. Zwischen diesen Vorgängen wird üblicherweise die Pipettenspitze vom Experimentator oder einem Automaten bewegt, so dass der Aufnahmeort einer Flüssigkeitsprobe von deren Abgabeort oft verschieden ist. Für die Richtigkeit und Reproduzierbarkeit einer Aufnahme und/oder Abgabe ist nur das Flüssigkeitssystem wesentlich, welches aus Pumpe
25 (z.B. ein als Spritzenpumpe ausgebildeter Diluter), Flüssigkeitsleitung und Endstück (Pipettenspitze) besteht.

Aus US 5,763,278 ist eine Vorrichtung und ein entsprechendes Verfahren bekannt. Es handelt sich um ein automatisches Pipettieren von kleinen Volumina,
30 wobei die Vorrichtung eine Pipettiernadel, einen Diluter mit einem Flüssigkeitsausgang mit einer Spritze und einem Ventil umfasst. Die Spritze umfasst einen Kolben und einen Kolbenantrieb. Eine Leitung verbindet die Nadel und den Flüssigkeitsausgang des Diluters, wobei der Diluter und die Leitung eine im Wesentli-

chen inkompressible Flüssigkeit enthalten. Ein Impulsgenerator ist in der Vorrichtung angeordnet und mit der inkompressiblen Flüssigkeit in der Leitung verbunden, so dass direkt in die Flüssigkeit der Leitung mechanische Impulse mit einer Kraft von mindestens 0.01 Ns abgegeben werden können. Ein solcher Impuls dient dazu, Flüssigkeit aus der Nadel zu treiben. Die Tropfengrösse wird durch einen gezielten Vorschub des Diluterkolbens definiert und der Tropfen mit einem Impuls aus der Nadel ausgeworfen. Durch die Definition des Volumens mit dem Diluter hängt die Tropfengrösse und deren Reproduzierbarkeit von der Auflösung des Diluters ab und wird durch diesen limitiert.

10

Aus JP 09 327628 ist eine gattungsgemässe Pipettiervorrichtung bekannt, die eine Kolbenpumpe und einen Impulsgenerator in Form eines Piezoelements umfasst. Das Piezoelement ist zugleich die Frontplatte des Kolbens und wird zum Abschliessen des Dispensiervorganges verwendet. Der Kolben bewirkt durch seine Abwärtsbewegung den grösseren Teil der Flüssigkeitsabgabe und ist während der Aktuierung der Piezoplatte blockiert. Die Bewegungsrichtung der Piezoplatte entspricht dabei derjenigen des Kolbens. Zumindest ein Teil des abgegebenen Volumens hängt somit immer von der Bewegung des Kolbens ab, so dass die Reproduzierbarkeit der Kolbenbewegung die Auflösung der Pipettiervorrichtung limitiert.

20

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine alternative Vorrichtung der eingangs genannten Art zur Aufnahme und/oder Abgabe von Flüssigkeitsproben bis in den Picoliter-Bereich vorzuschlagen, welche die Spülung des Hohlraumes über einen von der Pipettenspitze unabhängigen Spüleinlass ermöglicht.

25

Erfindungsgemäss wird diese Aufgabe gelöst, indem eine Vorrichtung zur Aufnahme und/oder Abgabe von Flüssigkeitsproben, entsprechend den Merkmalen des unabhängigen Anspruchs 1, vorgeschlagen wird. Weitere bevorzugte Merkmale ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

30

Eine solche Vorrichtung zur Aufnahme und/oder Abgabe von Flüssigkeitsproben hat den Vorteil, dass sie sehr platzsparend gebaut werden kann, so dass ein Sy-

stem zur Aufnahme und/oder Abgabe von Proben einer Flüssigkeit eine einzelne, bevorzugt aber viele solche Vorrichtungen umfassen kann, welche in linearen Gruppen oder in zwei-dimensionalen Arrays angeordnet sein können. Solche Systeme sind vorzugsweise automatisiert und damit zum Bearbeiten von grossen Probenzahlen geeignet. Zum Zweck der Rationalisierung der Abläufe sind solche Systeme bevorzugt mit einer Robotervorrichtung ausgerüstet, der die Vorrichtungen in X- und/oder Y- und/oder Z-Richtung bewegen kann. Wegen der Vielzahl an Vorrichtungen in Arrayanordnung können die Flüssigkeitsproben an die "Töpfchen" oder "Wells" von Mikroplatten, die auch als Mikrotiterplatten™ (Handelsmarke von Beckman Coulter, Inc. 4300 N. Harbour Blvd., P.O. Box 3100, Fullerton, CA 92834, USA) bekannt sind, abgegeben werden.

Bevorzugte und beispielhafte Ausführungsformen der erfindungsgemässen Vorrichtung zur Aufnahme und/oder Abgabe von Flüssigkeitsproben werden im Folgenden an Hand von schematischen Zeichnungen - welche die Erfindung lediglich veranschaulichen, deren Umfang aber nicht einschränken - näher erläutert. Dabei zeigen:

- Fig. 1 eine Vorrichtung zur Aufnahme und/oder Abgabe von Flüssigkeitsproben, gemäss einer ersten Ausführungsform;
- Fig. 2 die Vorrichtung gemäss der ersten Ausführungsform in der "Spül-Position";
- Fig. 3 die Vorrichtung gemäss der ersten Ausführungsform in der "Konditionier-Position";
- Fig. 4 die Vorrichtung gemäss der ersten Ausführungsform in einer ersten "Transfer-Position";
- Fig. 5 die Vorrichtung gemäss der ersten Ausführungsform in einer ersten "Dipp-Position";

- Fig. 6 die Vorrichtung gemäss der ersten Ausführungsform in der "Aspirier-Position";
- 5 Fig. 7 die Vorrichtung gemäss der ersten Ausführungsform in einer zweiten "Transfer-Position";
- Fig. 8 die Vorrichtung gemäss der ersten Ausführungsform in einer zweiten "Dipp-Position";
- 10 Fig. 9 die Vorrichtung gemäss der ersten Ausführungsform in einer ersten "Dispensier-Position";
- Fig. 10 die Vorrichtung gemäss der ersten Ausführungsform in einer zweiten "Dispensier-Position";
- 15 Fig. 11 die Vorrichtung gemäss der ersten Ausführungsform in einer dritten "Dispensier-Position";
- Fig. 12 ein vertikaler Teilschnitt eines Systems mit mehreren Vorrichtungen gemäss der ersten Ausführungsform in der "Spül-Position";
- 20 Fig. 13 ein horizontaler, stark schematisierter Teilschnitt des Systems in Fig. 12;
- 25 Fig. 14 eine Vorrichtung zur Aufnahme und/oder Abgabe von Flüssigkeitsproben, gemäss einer zweiten Ausführungsform, mit einem Spülschluss gemäss einer ersten Variante;
- 30 Fig. 15 eine Vorrichtung zur Aufnahme und/oder Abgabe von Flüssigkeitsproben, gemäss einer zweiten Ausführungsform, mit einem Spülschluss gemäss einer zweiten Variante;

Fig. 16 eine Vorrichtung zur Aufnahme und/oder Abgabe von Flüssigkeitsproben, gemäss einer zweiten Ausführungsform, mit einem Impuls-generator gemäss einer ersten Variante;

5 Fig. 17 eine Vorrichtung zur Aufnahme und/oder Abgabe von Flüssigkeitsproben, gemäss einer zweiten Ausführungsform, mit einem Impuls-generator gemäss einer zweiten Variante.

Figur 1 zeigt eine erfindungsgemässe Vorrichtung zur Aufnahme und/oder Abgabe von Flüssigkeitsproben, gemäss einer ersten Ausführungsform. Diese Vorrichtung 1 dient zur Aufnahme und/oder Abgabe von Proben einer Flüssigkeit 2 und damit zur Dispensation und/oder zum Pipettieren solcher Flüssigkeiten. Diese Vorrichtung 1 umfasst eine Bewegungseinheit 3, welche wiederum einen Hohlkörper 4 mit einem Hohlraum 5 umfasst, wobei der Hohlraum 5 mit einer Systemflüssigkeit 6 oder einer Probenflüssigkeit 2 im Wesentlichen füllbar ist. Die Bewegungseinheit 3 umfasst zudem ein auf den Hohlraum 5 wirkendes Bewegungselement 7 zum Aspirieren und/oder Dispensieren der Flüssigkeit 2 und ein, im Eingriff mit einem ersten Antrieb 8 stehendes, erstes Antriebselement 8' zum Auslenken des Bewegungselements 7 beim Aspirieren bzw. Dispensieren. Die Bewegungseinheit 3 umfasst des Weiteren einen Impulsgenerator 9 zum Erzeugen von Druckwellen in einer der Flüssigkeiten 2,6 im Hohlraum 5 beim Dispensieren, eine Flüssigkeitsleitung 10, in welche der Hohlraum 5 mündet, sowie eine Pipettenspitze 11 oder einen Adapter 12 zur Aufnahme einer abwerfbaren Pipettenspitze 11'. Dabei geht die Flüssigkeitsleitung 10 in den Adapter 12 und/oder die Pipettenspitze 11,11' über bzw. die Flüssigkeitsleitung 10 umfasst die Pipettenspitze 11 und/oder den Adapter 12.

Die Bewegungseinheit 3 ist an einer Trägereinheit 13 zumindest in Richtung einer X-, Y- oder Z-Raumachse beweglich angeordnet, wobei die Trägereinheit 13 - zum Bewegen der Bewegungseinheit 3 in Richtung einer X-, Y- oder Z-Raumachse - zumindest ein, im Eingriff mit einem zweiten Antrieb 14 stehendes, zweites Antriebselement 14' umfasst. Die Trägereinheit 13 umfasst zudem eine Spülleitung 15 zum Spülen und/oder Füllen des Hohlraumes 5 in einer von der

Pipettenspitze vorzugsweise unabhängigen Richtung. Der Hohlkörper 4 umfasst einen in den Hohlraum 5 mündenden Spüleinlass 16 und ist - in Folge seiner Beweglichkeit in Richtung einer X-, Y- oder Z-Raumachse - zum Verbinden und Trennen von Spülleitung 15 und Spüleinlass 16 ausgebildet.

5

Beim Pipettieren von kleinen Volumina wird nur die Pipettenspitze 11,11' in ihrem vordersten Bereich mit einem bestimmten Volumen Probenflüssigkeit 2 gefüllt (Aspiration), welches als Ganzes oder in Teilschritten wieder abgegeben werden kann (Dispens). In solchen Fällen ist der Hohlraum 5 vorzugsweise im Wesentli-
10 chen mit einer Systemflüssigkeit 6 gefüllt, damit sich die vom Impulsgenerator 9 an die Systemflüssigkeit abgegebenen Impulse ungedämpft bis zur Austrittsöffnung der Pipettenspitze 11,11' fortpflanzen und dadurch den Tropfenabriss oder den Tropfenauswurf bewirken können. Das Einfüllen der Systemflüssigkeit 6 erfolgt vorzugsweise über die Spülleitung 15 und den Spüleinlass 16, was das Eli-
15 minieren (Ausspülen) von Luftblasen aus dem Hohlraum 5 wesentlich erleichtert.

Beim ausschliesslichen Dispensieren wird der Hohlraum 5, die Flüssigkeitsleitung 10, der Adapter 12 und/oder die Pipettenspitze 11,11' vorzugsweise über die Spülleitung 15 und den Spüleinlass 16 mit einer Probenflüssigkeit 2 gefüllt. Die
20 Probenflüssigkeit 2 wird anschliessend durch Zusammenwirken von Bewegungselement 7 und Impulsgenerator 9, oder ausschliesslich durch den Impulsgenerator 9 bewirkt, abgegeben.

Die Spülleitung 15 in der Trägereinheit 13 und der Spüleinlass 16 des Hohlkörpers 4 müssen nicht konstant miteinander verbunden sein, weil der Inhalt der
25 Pipettenspitze 11,11' bzw. des Hohlraumes 5 meistens für eine Abgabe von vielen Volumeneinheiten ausreicht. Es genügt somit, Spülleitung 15 und Spüleinlass 16 sporadisch zum Füllen des Hohlraumes 5 und zu dessen Spülung miteinander zu verbinden. Zu diesem Zweck ist die ganze Bewegungseinheit 3 in Richtung
30 einer X-, Y- oder Z-Raumachse beweglich ausgebildet, d.h. durch eine Bewegung in zumindest einer dieser Richtungen können Spülleitung 15 und Spüleinlass 16 miteinander verbunden oder voneinander getrennt werden. In diesem einfachsten Fall ist die Bewegungseinheit 3 als Schieberventil ausgebildet; der Spülein-

lass kann auch ein zusätzliches Ventil 17 zum Öffnen und Schliessen des Spüleinlasses 16 aufweisen (vgl. Fig. 14).

In dieser ersten Ausführungsform, gemäss Fig. 1, ist der Impulsgenerator 9 als vorgespannter Piezo-Stapel 26 bzw. das Bewegungselement 7 als Kolben 23, der in einem als Zylinderraum 24 ausgebildeten Hohlraum 5 beweglich angeordnet ist, ausgebildet. Das hintere Ende 25 des Kolbens 23 weist in etwa dieselbe Fläche wie der Piezo-Stapel 26 auf und ist mit diesem verbunden. Das hintere Ende 27 des Piezo-Stapels ist mit dem ersten Antriebselement 8' verbunden, welches als Zahnstange ausgebildet ist und seinerseits mit dem ersten Antrieb 8 im Eingriff steht und über dessen Drehung angehoben oder abgesenkt werden kann. Der Piezo-Stapel 26 umfasst vorzugsweise eine Rückzugfeder 9', damit er den Kolben 23 nach dem Aktuieren des Impulsgenerators 9 wieder in seine ursprüngliche Position zurückbewegen kann. Damit das Antriebselement 8' spielfrei bewegt werden kann, umfasst es gegenüber der Trägereinheit 13 eine Federung 8''. Die Federung 8'' kann im Rahmen des handwerklich Üblichen, z.B. als mechanisches, pneumatische, hydraulische oder magnetische Federung ausgebildet sein.

Der zweite Antrieb 14 ist im Eingriff mit dem zweiten Antriebselement 14', welches als Zahnstange auf der äusseren Oberfläche 18 des Hohlkörpers 4 ausgebildet ist. Der Zylinderraum 24 geht übergangslos in die Flüssigkeitsleitung 10 und den Adapter 12 über, auf welchen eine abwerfbare Pipettenspitze 11' aufgesetzt ist. Abweichend von dieser Darstellung kann der Adapter 12 selbst als Pipettenspitze ausgebildet sein (vgl. Fig. 2-11).

25

Die Trägereinheit 13 umschliesst die Bewegungseinheit 3 im Wesentlichen, weshalb Bewegungseinheit 3 und Trägereinheit 13 zumindest teilweise als koaxiale Rohre ausgebildet sind. Diese Bauweise vereinigt auf kleinstem Raume alle Teile der erfindungsgemässen Vorrichtung. Die Spülleitung ist im Bereich der Trägereinheit 13 in einen Ring 36 eingeformt, der gegenüber des Hohlkörpers 4 dichtend ausgebildet ist (nicht gezeigt). Wie hier dargestellt, können Dichtungsmittel 20 (z.B. in Form von O-Ringen) zwischen der äusseren Oberfläche 18 des Hohlkörpers 4 und der inneren Oberfläche 19 der Trägereinheit angeordnet sein: Die

30

Bewegungseinheit 3 ist hier als senkrecht (in Z-Richtung) bewegbares Schieber-ventil ausgebildet.

Diese einfache Vorrichtung zur Aufnahme und/oder Abgabe von Proben einer Flüssigkeit umfasst vorzugsweise eine Steuerung zum Bewegen des Kolbens 23 mit dem ersten Antrieb 8 und/oder der Bewegungseinheit 3 mit dem zweiten Antrieb 14 sowie der Impulse des Piezostapels 26. Diese Steuerung kann als externer Rechner ausgebildet oder auch als Elektronikbauteil (CHIP) in die Vorrichtung bzw. in ein die Vorrichtung aufnehmendes Gehäuse (nicht dargestellt) eingebaut sein. Diese Steuerung dient zudem der Synchronisierung der Bewegungen des ersten und zweiten Antriebes, damit die ganze Bewegungseinheit 3 in Z-Richtung und ohne jede Volumenänderung im Zylinderraum 24 bewegt werden kann.

Die Figuren 2 bis 11 zeigen bevorzugte, prinzipielle Verwendungen der Vorrichtung 1 einer ersten Ausführungsform, gemäss Fig. 1, zur Aufnahme und/oder Abgabe von Proben einer Flüssigkeit:

In Fig. 2 befindet sich die Vorrichtung 1 in der "Spül-Position". Der Kolben 23 ist mittels des ersten Antriebes 8 auf ein Niveau "A" zurückgezogen (oberer Pfeil) und gibt den Spüleinlass 16, der sich im hintersten Bereich des Zylinderraumes 24 befindet, frei. Der Hohlkörper 4 ist ganz abgesenkt (unterer Pfeil), so dass die Pipettenspitze das unterste, mit dem zweiten Antrieb 14 erreichbare Niveau "F" einnimmt. Spülleitung 15 und Spüleinlass 16 sind aufeinander ausgerichtet und offen, so dass von hinten und unabhängig von der Pipettenspitze der ganze Zylinderraum 24, die Flüssigkeitsleitung 10 und die Pipettenspitze 11 mit Systemflüssigkeit durchgespült und von Luftblasen befreit werden kann. Die Vorrichtung 1 wird für dieses Spülen bevorzugt in eine Stellung 'i' gebracht, in welcher die austretende Systemflüssigkeit wieder aufgesammelt und wiederverwertet werden kann. Diese Stellung 'i' definiert eine erste X/Y-Position der Vorrichtung.

30

In Fig. 3 befindet sich die Vorrichtung 1 in der "Konditionier-Position". Der Kolben 23 ist mittels des ersten Antriebes 8 ganz auf ein Niveau "B" abgesenkt (oberer Pfeil) und verschliesst den Spüleinlass 16. Der Hohlkörper 4 ist ganz abgesenkt

(unterer Pfeil), so dass die Pipettenspitze das unterste, mit dem zweiten Antrieb 14 erreichbare Niveau "F" einnimmt. Spülleitung 15 und Spüleinlass 16 sind aufeinander ausgerichtet und offen, so dass - falls notwendig - während der Abwärtsbewegung des Kolbens 23 von hinten etwas Systemflüssigkeit nachgezogen werden kann. Der Zylinderraum 24, die Flüssigkeitsleitung 10 und die Pipettenspitze 11 sind mit Systemflüssigkeit 6 im Wesentlichen gefüllt. Die Vorrichtung 1 wird für dieses Konditionieren bevorzugt in der Stellung 'i' gehalten, in welcher die austretende Systemflüssigkeit wieder aufgesammelt und wiederverwertet werden kann.

In Fig. 4 befindet sich die Vorrichtung 1 in einer ersten "Transfer-Position". Der Kolben 23 ist mittels des ersten Antriebes 8 auf das Niveau "A" zurückgezogen (oberer Pfeil). Der Hohlkörper 4 ist ebenfalls ganz zurückgezogen (unterer Pfeil), so dass die Pipettenspitze das oberste, mit dem zweiten Antrieb 14 erreichbare Niveau "D" einnimmt. Spülleitung 15 und Spüleinlass 16 sind nun gegeneinander verschoben und dadurch verschlossen. Durch die Synchronisation der beiden Antriebe 8,14 mit einer geeigneten Steuerung (nicht gezeigt) konnten diese Positionen eingenommen werden, ohne dass das Volumen im Zylinderraum 24 sich veränderte. Der Zylinderraum 24, die Flüssigkeitsleitung 10 und die Pipettenspitze 11 sind deshalb unverändert mit Systemflüssigkeit 6 gefüllt. Die Vorrichtung 1 wird anschliessend in eine Stellung 'ii' gebracht, in welcher Probenflüssigkeit aufgenommen werden soll. Diese Stellung 'ii' definiert eine zweite X/Y-Position der Vorrichtung.

In Fig. 5 befindet sich die Vorrichtung 1 in einer ersten "Dipp-Position". Der Kolben 23 ist mittels des ersten Antriebes 8 auf das Niveau "C" abgesenkt (oberer Pfeil). Der Hohlkörper 4 wird um den gleichen Betrag abgesenkt (unterer Pfeil), so dass die Pipettenspitze das Niveau "E" einnimmt und dabei in die Probenflüssigkeit 2 eintaucht. Spülleitung 15 und Spüleinlass 16 bleiben gegeneinander verschoben und dadurch verschlossen. Durch die Synchronisation der beiden Antriebe 8,14 mit einer geeigneten Steuerung (nicht gezeigt) konnten diese Positionen eingenommen werden, ohne dass das Volumen im Zylinderraum 24 sich veränderte. Der Zylinderraum 24, die Flüssigkeitsleitung 10 und die Pipettenspitze 11

sind deshalb unverändert mit Systemflüssigkeit 6 gefüllt und die Vorrichtung 1 ist bereit zum Aspirieren der Probenflüssigkeit 2. Die Vorrichtung 1 befindet sich in der Stellung 'ii', in welcher Probenflüssigkeit aufgenommen wird. Diese Stellung 'ii' kann dort sein, wo sich ein grosses Gefäss mit Probenflüssigkeit befindet, sie
5 kann aber z.B. auch im Well einer Mikroplatte sein, von wo eine einzelne Probe aufgenommen werden soll.

In Fig. 6 befindet sich die Vorrichtung 1 in der "Aspirier-Position". Der Kolben 23 wird mittels des ersten Antriebes 8 auf das Niveau "A" zurückgezogen (oberer
10 Pfeil). Der Hohlkörper 4 wird nicht bewegt und bleibt in die Probenflüssigkeit 2 eingetaucht. Spülleitung 15 und Spüleinlass 16 bleiben gegeneinander verschoben und dadurch verschlossen. Durch das alleinige Bewegen des ersten Antriebes 8 mit einer geeigneten Steuerung (nicht gezeigt) wird das Volumen im Zylinder-
raum 24 vergrössert und damit Probenflüssigkeit 2 in die Pipettenspitze 11 auf-
15 genommen. Die Vorrichtung 1 befindet sich in der Stellung 'ii'. Alternativ zu dieser beschriebenen Position der Vorrichtung 1 beim Aufnehmen von Proben aus grossen Gefässen mit grosser Flüssigkeitsoberfläche muss bei kleinen Gefässen mit kleiner Flüssigkeitsoberfläche die Bewegungseinheit 3 der sinkenden Flüssig-
keitsoberfläche nachgeführt werden. Dies erfolgt mittels einer synchronisierten,
20 über die Antriebe 8 und 14 angetriebenen Bewegung des ersten und zweiten Antriebselements 8', 14'.

In Fig. 7 befindet sich die Vorrichtung 1 in einer zweiten "Transfer-Position". Der Kolben 23 ist mittels des ersten Antriebes 8 auf das Niveau "H" zurückgezogen
25 (oberer Pfeil). Der Hohlkörper 4 wird um den gleichen Betrag angehoben (unterer Pfeil), so dass die Pipettenspitze das Niveau "I" einnimmt und dabei aus der Probenflüssigkeit 2 gezogen wird. Spülleitung 15 und Spüleinlass 16 bleiben gegeneinander verschoben und dadurch verschlossen. Durch die Synchronisation der
beiden Antriebe 8, 14 mit einer geeigneten Steuerung (nicht gezeigt) konnten
30 diese Positionen eingenommen werden, ohne dass das Volumen im Zylinderraum 24 sich veränderte. Der Zylinderraum 24, die Flüssigkeitsleitung 10 und die Pipettenspitze 11 sind deshalb unverändert mit Systemflüssigkeit 6 bzw. Probenflüssigkeit 2 gefüllt. Die Vorrichtung 1 wird anschliessend in eine Stellung 'iii' ge-

bracht, in welcher Probenflüssigkeit abgegeben werden soll. Diese Stellung 'iii' kann dort sein, wo sich ein Sammelgefäß mit Probenflüssigkeit befindet, sie kann aber z.B. auch im Well einer Mikroplatte sein, wo eine einzelne Probe abgegeben werden soll. Diese Stellung 'iii' definiert eine dritte X/Y-Position der Vorrichtung.

In Fig. 8 befindet sich die Vorrichtung 1 in einer zweiten "Dipp-Position". Der Kolben 23 ist mittels des ersten Antriebes 8 auf das Niveau "A" abgesenkt (oberer Pfeil). Der Hohlkörper 4 wird um den gleichen Betrag abgesenkt (unterer Pfeil), so dass die Pipettenspitze das Niveau "K" einnimmt und dabei die Oberfläche einer vorgelegten Flüssigkeit ("on Liquid Surface") oder des Gefäßes, insbesondere die Oberfläche eines Wells einer Mikroplatte mit z.B. 96, 384 oder 1536 Wells, bzw. die im Wesentlichen ebene Oberfläche eines Targets oder eines Bio-Chips berührt ("on Tip Touch"); das Niveau "K" kann aber auch oberhalb einer Oberfläche definiert für die Abgabe aus der Luft ("From Air") sein. Spülleitung 15 und Spüleinlass 16 bleiben gegeneinander verschoben und dadurch verschlossen. Durch die Synchronisation der beiden Antriebe 8,14 mit einer geeigneten Steuerung (nicht gezeigt) konnten diese Positionen eingenommen werden, ohne dass das Volumen im Zylinderraum 24 sich veränderte. Der Zylinderraum 24, die Flüssigkeitsleitung 10 und die Pipettenspitze 11 sind deshalb unverändert mit Systemflüssigkeit 6 bzw. Probenflüssigkeit 2 gefüllt und die Vorrichtung 1 ist bereit zum Dispensieren der Probenflüssigkeit 2. Die Vorrichtung 1 befindet sich in der Stellung 'iii'.

In Fig. 9 befindet sich die Vorrichtung 1 in einer ersten möglichen "Dispensier-Position", in welcher die Probe unter Vorschub des Kolbens 23 (oberer Pfeil) und unter gleichzeitigem Unbeweglichhalten des Hohlkörpers 4 und damit unter Beibehalten des Niveaus "K" mit der Pipettenspitze 11 abgegeben werden soll. Typischerweise geschieht dies beim Abgeben kleiner oder grösserer Volumina "From Air" oder beim Abgeben kleiner Volumina "on Tip Touch", insbesondere beim Deponieren von kleinen Proben in einem Array und auf der Oberfläche von festen, im Wesentlichen flachen bzw. eine strukturierte Oberfläche aufweisenden Probenträgern, wie Targets für die "MALDI TOF - MS", die "Matrix Assisted Laser

Desorption Ionisation - Time of Flight Mass Spectrometry" oder eines Bio-Chips, d.h. auf eine im Wesentlichen ebene Oberfläche, auf der biologische, bzw. organische und/oder anorganische Proben in einem Array angeordnet sind.

5 In Fig. 10 befindet sich die Vorrichtung 1 in einer zweiten möglichen "Dispensier-Position", in welcher die Probe unter Vorschub des Kolbens 23 (oberer Pfeil) und unter gleichzeitigem Zurückziehen des Hohlkörpers 4 auf ein Niveau "L" (unterer Pfeil) abgegeben werden soll. Typischerweise geschieht dies bei Abgaben "on Liquid Surface" oder "on Tip Touch", wenn mit einem langsamen Anstieg des Probenpegels gerechnet werden kann. Durch die Synchronisation der beiden Antriebe 8,14 mit einer geeigneten Steuerung (nicht gezeigt) können diese Positionen
10 so eingenommen werden, dass das Volumen im Zylinderraum 24 sich kontinuierlich oder in einer sonst wie gewünschten Form verändert. Insbesondere kann erreicht werden, dass die Pipettenspitze während des ganzen Dispenses immer mit der Oberfläche einer vorgelegten Flüssigkeit in Berührung bleibt, ohne dass
15 die Aussenfläche der Pipettenspitze mit der vorgelegten Flüssigkeit benetzt wird.

In Fig. 11 befindet sich die Vorrichtung 1 in einer dritten möglichen "Dispensier-Position", in welcher die Probe unter Beibehalten des Niveaus "A" des Kolbens 23
20 und unter gleichzeitigem Zurückziehen des Hohlkörpers 4 auf ein Niveau "L" (unterer Pfeil) abgegeben werden soll. Typischerweise geschieht dies bei Abgaben "on Liquid Surface", wenn mit einem schnellen Anstieg des Probenpegels gerechnet werden muss. Dies kann insbesondere in sehr kleinen Wells von hochdichten Mikroplatten der Fall sein, wenn erreicht werden soll, dass die Pipettenspitze während des ganzen Dispenses immer mit der Oberfläche einer vorgelegten Flüssigkeit in Berührung bleibt.
25

Während des Dispenses gemäss den Fig. 8-11 kann der Impulsgenerator 9 zum Abreissen eines abgegebenen Tropfens bzw. Volumens oder auch zum Definieren
30 und Auswerfen eines bestimmten Volumens verwendet werden. Aus dem Gesagten ergeben sich vier Betriebsmodi:

A Grosse Volumina

Die Abgabe von Volumina von über einem Mikroliter geschieht durch den Vorschub der Bewegungselemente 7, d.h. der Kolben 23 bzw. Keile 33 und wird allein durch den Vorschub des ersten Antriebs 8 bestimmt. Wahlweise
5 kann mit dem Piezostapel 26 bzw. mit der Piezomembran 28' ein Impuls zum "Nachklopfen" zum Erzeugen eines Tropfenabrisses abgegeben werden.

B Mittlere Volumina

Die Abgabe von Tropfen zwischen 0.5 und 1 μl geschieht durch den Vorschub
10 der Bewegungselemente 7, d.h. der Kolben 23 bzw. Keile 33 und wird von dem ersten Antrieb 8 bestimmt. Die zusätzliche Aktivierung des Piezo-Stapels 26 bzw. der Piezomembran 28' ermöglicht den sauberen Tropfenabriss. Weiterhin sind folgende Varianten möglich:

15 B1 Nach dem Vorschub des Kolbens 23 bzw. des Keils 33 wird der Piezo-Stapel 26 bzw. die Piezomembran 28' einmal betätigt, um den Tropfenabriss aus der Luft zu gewährleisten.

20 B2 Vor dem Vorschub des Kolbens 23 bzw. des Keils 33 wird der Piezo-Stapel 26 bzw. die Piezomembran 28' einmal betätigt, um in der Pipettenspitze 11, 11' eine definierte Abrisskante zu erzeugen. Das Volumen wird durch den Vorschub des Kolbens 23 bzw. des Keils 33 definiert und die Piezo-Aktivierung ermöglicht einen Tropfenabriss an derselben Stelle.

25 B3 Während des ganzen Vorschubs des Kolbens 23 bzw. des Keils 33 wird der Piezo-Stapel 26 bzw. die Piezomembran 28' angeregt und der Flüssigkeitsstrahl in Einzeltropfen "zerhackt". Das Volumen wird durch den Vorschub definiert.

30 C Kleine Volumina

Die Abgabe von Tropfen von weniger als 0.5 μl geschieht durch den Piezo-Stapel 26 bzw. durch die Piezomembran 28'. Der Vorschub der Bewegungselemente 7, d.h. der Kolben 23 bzw. der Keile 33 mit dem ersten Antrieb 8

dient zur Kompensation der abgegebenen Volumina. Idealerweise erfolgt die Kompensation so, dass der Raum, welcher durch Zylinderraum 24, Kolben 23 bzw. Membran 28,28', Flüssigkeitsleitung 10, Adapter 12 und/oder Pipettenspitze 11,11' definiert wird, zumindest vor der nächsten Impulsabgabe mit einer zusammenhängenden Flüssigkeitssäule vollständig gefüllt ist. Somit wird bei der Verwendung einer erfindungsgemässen Vorrichtung das Volumen einer abgegebenen Flüssigkeitsprobe bei gegebener Spitzengeometrie allein durch die Parameter eines einzelnen, durch den Impulsgenerator 9 erzeugten Impulses definiert.

D Kleinste Volumina

Wird die Flüssigkeitssäule ein wenig hinter die Spitzenöffnung zurückgezogen, wird es möglich, einzelne Tropfen von bis zu 10 nl mit einzelnen Impulsen des Piezo-Stapels 26 bzw. der Piezomembran 28' aus einer Spitzenöffnung von bis zu 500 μ m Durchmesser herauszuschleudern. Bei konstantem Öffnungsdurchmesser ist das Tropfenvolumen damit nur von der Impulsstärke abhängig.

Im Anschluss an diese Verfahrensschritte kann ein weiterer Dispens, gemäss den Fig. 8-11 erfolgen oder ein Spül- und Konditionierschritt, gemäss den Fig. 2-4 bzw. eine Probenaufnahme gemäss den Fig. 5-7 ausgeführt werden.

Die besondere Anordnung von Hohlkörper 4, Antrieben 8,14, Impulsgenerator 9, Kolben 23, Zylinderraum 24 und Adapter 12 bzw. Pipettenspitzen 11,11' ermöglicht eine extrem schlanke Bauweise der Vorrichtung 1, so dass diese speziell geeignet ist, einen Baustein in einem System zur Aufnahme und/oder Abgabe von Flüssigkeitsproben zu bilden, welches mehrere solche Vorrichtungen 1 umfasst. So ein System ist beispielsweise ein Pipettierautomat bzw. (im Falle eines Systems zur Abgabe von Proben) ein Dispensierautomat. Ein solches System wird vorzugsweise zur Abgabe von Flüssigkeiten in die Aufnahmetöpfchen ("Wells") von Standard-Mikroplatten mit z.B. 96 Wells, bzw. die im Wesentlichen ebene Oberfläche eines Targets oder eines Bio-Chips (Dispensierung), oder zur Aufnahme von Flüssigkeiten aus der einen und Abgabe der Probe in eine andere Mi-

- kroplatte (Pipettierung) verwendet. Die Reduktion der Probenvolumina (z.B. zum Befüllen von hochdichten Mikroplatten mit 384, 864, 1536 oder noch mehr Töpfchen) spielt eine zunehmend wichtige Rolle, wobei der Genauigkeit des abgegebenen Probenvolumens grosse Bedeutung zukommt. Ebenfalls ist der Zeitaufwand für das Abgeben bzw. Transferieren von Proben in diese vielen Töpfchen wesentlich. Es ist klar, dass ein Mehrfaches an parallel bedienbaren Pipettenspitzen den Zeitaufwand für die effektive Probenabgabe bzw. für das Transferieren um den gleichen Faktor reduziert.
- 5 Weil die Anordnung der Töpfchen in den Mikroplatten einem zwei-dimensionalen Array entspricht, werden die Bauteile, Hohlkörper 4, Antriebe 8,14, Impulsgeneratoren 9, Kolben 23, Zylinderräume 24 und Adapter 12 bzw. Pipettenspitzen 11,11' eines Systems bevorzugt ebenso angeordnet. Um eine kompakte Konstruktion zu erreichen, werden dabei Zylinderräume 24 und Adapter 12 bzw. Pi-
- 10 pettenspitzen 11,11' parallel zueinander angeordnet. Ein Beispiel einer solchen Anordnung ist in Figur 12 dargestellt.
- 15 Ein Nachteil der meisten bekannten Multikanal-Systeme liegt darin, dass Volumina im Submikroliterbereich nur "on Tip Touch" oder "on Liquid Surface", nicht aber berührungslos (direkt aus der Luft, "From Air") abgegeben werden können. Ein Multikanal-System entsprechend der vorliegenden Erfindung ermöglicht dagegen, die pipettierbaren Volumina in jedem Fall bis in den Nanoliterbereich zu verkleinern.
- 20 Figur 12 zeigt einen vertikalen Teilschnitt eines Systems 40 mit mehreren Vorrichtungen 1, gemäss der ersten Ausführungsform, in der "Spül-Position" (vgl. Fig. 2). Im Unterschied zu der Fig. 2 laufen hier die Bewegungseinheiten 3 in einer linearen bzw. flächigen Matrix bzw. in Ausnehmungen der Trägereinheit 13, wobei diese Ausnehmungen - und damit auch die Bewegungseinheiten 3 - parallel zu einander und in einer Line (ein-dimensionales Array) bzw. in einer Ebene (zwei-dimensionales Array) nebeneinander angeordnet sind. Die Spülleitungen 15 können gemeinsam in einer Platte 37 angeordnet oder auch individuell zu jedem der Spüleinslässe 16 im Hohlkörper 4 zugeleitet werden. Vorzugsweise sind jedoch
- 25
- 30

alle Spüleinlässe bei einer definierten Position der Kolben 23 auf der gleichen Höhe angeordnet, so dass mit einer Steuerung (nicht gezeigt) alle Kolben dieses linearen oder flächigen Arrays - je nach Bedarf - individuell oder parallel angesteuert werden können. Bevorzugt wird die Spülflüssigkeit während dem Spülvorgang mit einem bestimmten Druck geliefert, damit alle Zylinderräume 24 genügend versorgt werden.

Figur 13 zeigt einen horizontalen, stark schematisierten Teilschnitt des in Fig. 12 dargestellten zwei-dimensionalen Arrays eines 12-Kanal-Systems 40 zur Aufnahme und/oder Abgabe von Proben einer Flüssigkeit 2. In einer ersten Ebene, welche rechtwinklig zu den parallel angeordneten Antriebselementen 8',14' (nummeriert von 1 bis 12) verläuft, liegen drei Antriebswellen 42, die je über einen Motor 30 angetrieben sind. Jede dieser Antriebswellen 42 kann im direkten Eingriff mit einem ersten Antriebselement 8' stehen (nicht dargestellt). In einer zweiten, parallelen, Ebene, welche ebenfalls rechtwinklig zu den parallel angeordneten Antriebselementen 8',14' verläuft, liegen ebenfalls drei Antriebswellen 42', die je über einen Motor 30' angetrieben sind. Jede dieser Antriebswellen 42' kann im direkten Eingriff mit einem zweiten Antriebselement 14' stehen (nicht dargestellt). Diese nicht dargestellte, einfachere Antriebs-Variante ermöglicht das synchrone Bewegen je einer Reihe 1-4, 2-8, oder 9-12 von Antriebselementen 8',14'. Die Kraftübertragung von einer Antriebswelle 42,42' auf ein Antriebselement 8',14' wird vorzugsweise als Schneckengetriebe ausgeführt.

Entsprechend der in Fig. 13 dargestellten, komplexeren Antriebs-Variante können etwas über- oder unterhalb der ersten und der zweiten Ebene Schaltwellen 47,47' liegen, welche im Wesentlichen rechtwinklig zu den Antriebswellen 42,42' verlaufen und von denen jede in Richtung ihrer Drehachse verschiebbar (vgl. Doppelpfeil) angeordnet ist. Diese Schaltwellen 47,47' sind durch einfaches Verschieben in Eingriff mit den Antriebswellen 42,42' und den Antriebselementen 8',14' bringbar. Das Verschieben wird durch je ein Schalter 46,46' bewirkt, welcher eine Schaltwelle 47,47' von einer Ruheposition (in welcher keine Wechselwirkung mit einer Antriebswelle 42,42' besteht; wie dargestellt) in eine Eingriffsposition (nicht dargestellt) bringt, in welcher eine Schaltwelle 47,47' mit ei-

ner Antriebswelle 42,42' im Eingriff steht. Ein solcher Schalter 46,46' kann dabei nach dem Solenoid-, Hydraulik, Pneumatik- oder einem anderen geeigneten Prinzip ausgebildet sein. Der Eingriff wird jeweils über ein Schaltelement 43,43' bewerkstelligt. Die Kraftübertragung von einer Antriebswelle 42,42' auf ein Schaltelement 43,43' und von dort auf ein Antriebselement 8',14' wird vorzugsweise als Schneckengetriebe ausgeführt. Eine erste Variante dieses komplexeren Antriebs sieht vor, dass die Schaltelemente 43,43' starr mit der Schaltwelle 47,47', auf der sie angeordnet sind, verbunden sind. In diesem Fall kann ein einzelner Motor 30 bzw. 30' auf alle Antriebselemente 8' bzw. 14' einwirken, wenn alle Schaltelemente 43 bzw. 43' im Eingriff mit den Antriebswellen 42 bzw. 42' und den Antriebselementen 8' bzw. 14' steht. Auch können selektiv einzelne Kolonnen 1,5,9; 2,6,10; 3,7,11; oder 4,8,12 mit jeweils einem einzigen Motor bewegt werden.

Vorzugsweise sind die Schaltelemente 43 bzw. 43' - gemäss einer zweiten Variante dieses komplexeren Antriebs - nicht starr mit den Schaltwellen 47,47' verbunden. In diesem Fall können einzelne Reihen 1-4, 5-8, oder 9-12 der Antriebselemente 8',14' durch In-Eingriff-Bringen der Schaltelemente 43,43' mit einer Antriebswelle 42,42' und durch Antreiben dieser Reihe mit einem Motor 30,30' bewegt werden. Es ist aber auch möglich, gezielt einzelne Antriebselemente 8',14' in einem Array anzusteuern und zu bewegen. Selbstverständlich können auch alle Antriebselemente 8,14' eines Arrays gleichzeitig und synchron bewegt werden. Diese speziellen Bewegungsmöglichkeiten gelten auch für Arrays, welche wesentlich mehr Pipettier- oder Dispensier-Kanäle, z.B. 96, 384 oder 1536 Kanäle, umfassen und die vorzugsweise so in einem System zur Aufnahme und/oder Abgabe von Proben einer Flüssigkeit angeordnet sind, dass die Pipettier- oder Dispensier-Kanäle in ihrer horizontalen Verteilung und Anordnung gerade der Verteilung und Anordnung der Wells von Mikroplatten mit z.B. 96, 384 oder 1536 Wells übereinstimmen.

30

Figur 14 zeigt eine Vorrichtung zur Aufnahme und/oder Abgabe von Flüssigkeitsproben, gemäss einer zweiten Ausführungsform, mit einem Spülanschluss gemäss einer ersten Variante. Diese zweite Ausführungsform ist dadurch gekenn-

zeichnet, dass das Bewegungselement 7 zum Aspirieren und/oder Dispensieren von Flüssigkeit 2 eine Membran 28,28' umfasst. Die Vorrichtung 1 zur Aufnahme und/oder Abgabe von Proben einer Flüssigkeit 2 umfasst eine Bewegungseinheit 3. Diese Bewegungseinheit 3 umfasst einen Hohlkörper 4 mit einen Hohlraum 5.

5 Der Hohlraum 5 ist mit einer Systemflüssigkeit 6 oder einer Probenflüssigkeit 2 im Wesentlichen füllbar. Die das Bewegungselement 7 bildende Membran 28 kann als passive Membran 28 (vgl. Fig. 16) oder als aktive Membran 28' (vgl. Fig. 17) ausgebildet sein und wirkt zum Aspirieren und/oder Dispensieren der Flüssigkeit 2 auf den Hohlraum 5. Ein erstes Antriebselement 8' (vgl. Fig. 16,17)

10 zum Auslenken des Bewegungselements 7 beim Aspirieren bzw. Dispensieren steht mit einem ersten Antrieb 8 im Eingriff. Ein Impulsgenerator 9 dient beim Dispensieren zum Erzeugen von Druckwellen in einer der Flüssigkeiten 2,6 im Hohlraum 5, welcher in eine Flüssigkeitsleitung 10 mündet. Die Bewegungseinheit 3 umfasst des Weiteren eine Pipettenspitze 11 oder einen Adapter 12 zur

15 Aufnahme einer abwerfbare Pipettenspitze 11', wobei die Flüssigkeitsleitung 10 in den Adapter 12 und/oder die Pipettenspitze 11,11' übergeht bzw. die Pipettenspitze 11 und/oder den Adapter 12 umfasst. Die Bewegungseinheit 3 ist an einer Trägereinheit 13 angeordnet und zumindest in Richtung einer X-, Y- oder Z-Raumachse beweglich ausgebildet. Die Trägereinheit 13 umfasst - zum Bewegen

20 der Bewegungseinheit 3 in Richtung einer X-, Y- oder Z-Raumachse - zumindest ein, im Eingriff mit einem zweiten Antrieb 14 stehendes, zweites Antriebselement 14'. Die Trägereinheit 13 umfasst zudem eine Spülleitung 15 und der Hohlkörper 4 einen in den Hohlraum 5 mündenden Spüleinlass 16. Der Hohlkörper 4 ist in Folge seiner Beweglichkeit in Richtung einer X-, Y- oder Z-Raumachse - zum

25 Verbinden und Trennen von Spülleitung 15 und Spüleinlass 16 ausgebildet. Der Hohlkörper 4 umfasst im Bereich des Spüleinlasses 16 ein zusätzliches Ventil 17 zum Öffnen und Schliessen des Spüleinlasses 16. Der Spüleinlass 16 umfasst eine Kontaktstelle 21, welche mittels einer Bewegung des Hohlkörpers 4 in Richtung einer X-, Y- oder Z-Raumachse zum Verbinden und Unterbrechen von

30 Spülleitung 15 und Spüleinlass 16 mit einem Endstück 22 der Spülleitung 15 beaufschlagbar ausgebildet ist. In der Darstellung von Fig. 14, welche eine besonders bevorzugte Variante der Erfindung darstellt, wird die Bewegungseinheit 3 und damit auch der Hohlkörper 4 in Z-Richtung, senkrecht bewegt (vgl. Doppel-

pfeil). Die Spülleitung 15 ist vorzugsweise unbeweglich ausgebildet, so dass die Bewegungseinheit 3 in eine Spülposition bewegt werden muss, damit Spülleitung 15 und Spüleinlass 16 in dieser Spülposition der Vorrichtung 1 miteinander verbunden werden. Alternativ zu dieser eben beschriebenen Ausführungsform ist der Spüleinlass 16 - zumindest während des Betriebs der Vorrichtung 1 - direkt und permanent mit einer (nicht dargestellten) Zuführleitung für Flüssigkeiten (System- oder Probenflüssigkeiten) verbunden.

Figur 15 zeigt eine Vorrichtung 1 zur Aufnahme und/oder Abgabe von Flüssigkeitsproben, gemäss einer zweiten Ausführungsform, die eine Membran 28, 28' und einen Spülanschluss gemäss einer zweiten Variante umfasst. Der Hohlkörper 4 ist in Folge seiner Beweglichkeit in Richtung einer X-, Y- oder Z-Raumachse - zum Verbinden und Trennen von Spülleitung 15 und Spüleinlass 16 ausgebildet. Der Hohlkörper 4 ist im Bereich des Spüleinlasses 16 als Schieberventil zum Öffnen und Schliessen des Spüleinlasses 16 ausgebildet. Zwischen einer Oberfläche 18 des Hohlkörpers 4 und einer Oberfläche 19 der Trägereinheit 13 sind Dichtungsmittel 20, z.B. in der Form von Lippendichtungen, angeordnet. In der Darstellung von Fig. 15, welche ebenfalls eine besonders bevorzugte Variante der Erfindung darstellt, wird die Bewegungseinheit 3 und damit auch der Hohlkörper 4 in Z-Richtung, senkrecht bewegt (vgl. Doppelpfeil). Die Spülleitung 15 ist vorzugsweise unbeweglich ausgebildet, so dass die Bewegungseinheit 3 in eine Spülposition bewegt werden muss, damit Spülleitung 15 und Spüleinlass 16 in dieser Spülposition der Vorrichtung 1 miteinander verbunden werden. Die Spülleitung 15 zu dieser eben beschriebenen Ausführungsform ist - zumindest während des Betriebs der Vorrichtung 1 - direkt und permanent mit einer (nicht dargestellten) Zuführleitung für Flüssigkeiten (System- oder Probenflüssigkeiten) verbunden.

Abweichend von der Darstellung in den Figuren 14 und 15 könnte die Bewegung zum Verbinden bzw. Trennen von Spülleitung 15 und Spüleinlass 16 in einer beliebigen Richtung, z.B. in der Richtung der Y- oder X-Raumachse oder auch in einer von diesen definierten X-, Y- oder Z-Raumachsen abweichenden Richtung ausgeführt werden.

Figur 16 zeigt eine Vorrichtung 1 zur Aufnahme und/oder Abgabe von Flüssigkeitsproben 2, gemäss einer zweiten Ausführungsform, mit einer passiven Membran 28 und einem Impulsgenerator 9 gemäss einer ersten Variante. Die passive Membran 28 ist an ihrem Umfang 29 mit der Innenwand 38 des Hohlkörpers 4 und an ihrer Rückseite 31 mit einem Piezostapel 26 verbunden. Dieser Piezostapel 26 ist als Impulsgenerator 9 zum Abgeben von Impulsen auf die passive Membran 28 und damit auf die Flüssigkeiten 2,6 im Hohlraum 5 ausgebildet. Der Piezostapel 26 ist an seinem hinteren Ende 27 mit einem ersten Antrieb 8 zum Heben und Senken der Membran 28, d.h. zum Aspirieren und/oder Dispensieren von Flüssigkeit 2 verbunden. Der erste Antrieb 8 umfasst vorzugsweise einen DC-Motor mit einem Encoder oder einen Schrittmotor, welcher über ein mit dem Motor 30 verbundenes Übertragerstück 31 und ein daran befestigtes Miniaturlager 32 auf einen am hinteren Ende 27 des Piezostapels 26 befestigten Keil 33 wirkt. Vorzugsweise umfasst die Vorrichtung 1 eine Steuerung zum Bewegen der Membran 28 mit dem ersten Antrieb 8 und/oder der Bewegungseinheit 3 mit dem zweiten Antrieb 14 sowie der Impulse des Piezostapels 26 und, falls erforderlich, zum Steuern des Ventils 17.

Figur 17 zeigt eine Vorrichtung zur Aufnahme und/oder Abgabe von Flüssigkeitsproben, gemäss einer zweiten Ausführungsform, mit einer aktiven, bimorphen, als Impulsgenerator 9 zum Abgeben von Impulsen auf die Flüssigkeit 2 im Hohlraum 5 ausgebildeten Piezomembran 28', gemäss einer zweiten Variante. Die Membran 28' ist an ihrer Rückseite 31' oder an ihrem Umfang 29' mit einem Hohlzylinder 34 verbunden, wobei der Hohlzylinder 34 einen Keil 33 trägt. Vorzugsweise umfasst die Vorrichtung 1 eine Ringdichtung 35, welche den Hohlraum 5 zwischen dem Umfang 29' der aktiven Membran 28' und der Innenwand 38 des Hohlkörpers 4 abschliesst. Der erste Antrieb 8 umfasst bevorzugt einen DC-Motor mit einem Encoder oder einen Schrittmotor, welcher über ein mit dem Motor 30 verbundenes Übertragerstück 31 und ein daran befestigtes Miniaturlager 32 auf den am Hohlzylinder 34 befestigten Keil 33 wirkt. Vorzugsweise umfasst die Vorrichtung 1 eine Steuerung zum Bewegen des Keils 33 mit dem ersten Antrieb 8.

und/oder der Bewegungseinheit 3 mit dem zweiten Antrieb 14 sowie der Impulse der Piezomembran 28' und, falls erforderlich, zum Steuern des Ventils 17.

Alle gezeigten Vorrichtungen bzw. Systeme können eine Robotervorrichtung oder eine andere zum Bewegen der Vorrichtungen bzw. deren Arrays geeignete Ein-

5 richtung umfassen. Dies ist insbesondere dann von Vorteil, wenn der Aufnahmeort einer Flüssigkeit von deren Abgabeort verschieden ist und die Vorrichtungen 1 in X- und/oder Y- und/oder Z-Richtung bewegt werden müssen. Die Bewegungseinheiten 3 sind vorzugsweise gemäss einer ersten Anordnung parallel zu der Z-Raumachse und damit senkrecht zu der durch die Achsen X und Y aufgespannten
10 Ebene angeordnet und bilden so ein lineares Array. In einer zweiten, alternativen Anordnung sind die Bewegungseinheiten 3 gegenüber der Z-Achse geneigt angeordnet. Insbesondere bei einer Ausführung eines Systems 40, mit dem z.B. 8, 16 oder 32 Proben in einer Linie abgegeben sollen, sind dann die Bewegungseinheiten 3 alternierend gegenüber der Z-Achse positiv oder negativ geneigt. Mit dieser
15 besonderen Anordnung der Bewegungseinheiten 3 können die Abgabeorte für die Proben näher beieinander liegen, als dies mit einem linearen Array von parallel zu einander angeordneten Bewegungseinheiten 3 möglich wäre.

Die einander entsprechenden Elemente sind in den Figuren mit den gleichen Bezugszeichen versehen, dabei sind diese Bezugszeichen nicht in jedem Fall im Text
20 zitiert. Jede praktisch beliebige Kombination der in diesem Dokument offenbarten Merkmale wird vom Erfindungsgedanken umfasst. Insbesondere sind die Merkmale in den Figuren 1-13 bzw. in den Figuren 14-17 beliebig kombinierbar.

Patentansprüche

1. Vorrichtung (1) zur Aufnahme und/oder Abgabe von Proben einer Flüssigkeit (2), welche eine Bewegungseinheit (3) umfasst, wobei diese Bewegungseinheit umfasst:
- einen Hohlkörper (4) mit einem Hohlraum (5), der mit einer Systemflüssigkeit (6) oder einer Probenflüssigkeit (2) im Wesentlichen füllbar ist, und mit einem auf den Hohlraum (5) wirkenden Bewegungselement (7) zum Aspirieren und/oder Dispensieren der Flüssigkeit (2);
 - ein, im Eingriff mit einem ersten Antrieb (8) stehendes, bzw. In-Eingriff bringbares, erstes Antriebselement (8') zum Auslenken des Bewegungselements (7) beim Aspirieren bzw. Dispensieren;
 - einen Impulsgenerator (9) zum Erzeugen von Druckwellen in einer der Flüssigkeiten (2,6) im Hohlraum (5) beim Dispensieren;
 - eine Flüssigkeitsleitung (10), in welche der Hohlraum (5) mündet;
 - eine Pipettenspitze (11) oder einen Adapter (12) zur Aufnahme einer abwerfbare Pipettenspitze (11'), wobei die Flüssigkeitsleitung (10) in den Adapter (12) und/oder die Pipettenspitze (11,11') übergeht bzw. die Pipettenspitze (11) und/oder den Adapter (12) umfasst,
- dadurch gekennzeichnet, dass**
- die Bewegungseinheit (3) an einer Trägereinheit (13) zumindest in Richtung einer X-, Y- oder Z-Raumachse beweglich angeordnet ist, wobei:
- die Trägereinheit (13) - zum Bewegen der Bewegungseinheit (3) in Richtung einer X-, Y- oder Z-Raumachse - zumindest ein, im Eingriff mit einem zweiten Antrieb (14) stehendes, zweites Antriebselement (14') umfasst;
 - die Trägereinheit (13) zudem eine Spülleitung (15) umfasst;
 - der Hohlkörper (4) einen in den Hohlraum (5) mündenden Spüleinlass (16) umfasst und - in Folge seiner Beweglichkeit in Richtung einer X-, Y- oder Z-Raumachse - zum Verbinden und Trennen von Spülleitung (15) und Spüleinlass (16) ausgebildet ist.

2. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Hohlkörper (4) im Bereich des Spüleinlasses (16) als Schieberventil ausgebildet ist bzw. dort ein zusätzliches Ventil (17) zum Öffnen und Schliessen des Spüleinlasses (16) umfasst.
- 5 3. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** zwischen einer Oberfläche (18) des Hohlkörpers (4) und einer Oberfläche (19) der Trägereinheit (13) Dichtungsmittel (20) angeordnet sind.
- 10 4. Vorrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Spüleinlass (16) eine Kontaktstelle (21) umfasst, welche mittels einer Bewegung des Hohlkörpers (4) in Richtung einer X-, Y- oder Z-Raumachse zum Verbinden und Unterbrechen von Spülleitung (15) und Spüleinlass (16) mit einem Endstück (22) der Spülleitung (15) beaufschlagbar ausgebildet ist.
- 15 5. Vorrichtung (1) nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Bewegungselement (7) zum Aspirieren und/oder Dispensieren von Flüssigkeit (2) als Kolben (23) und der Hohlraum (5) als Zylinder (24) ausgebildet sind, wobei der Kolben (23) an seinem hinteren Ende (25) mit einem Piezostapel (26) verbunden ist, der als Impulsgenerator (9) zum Abgeben von Impulsen auf den Kolben (23) und damit auf die Flüssigkeiten (2,6) im Hohlraum (5) ausgebildet ist, und wobei der Piezostapel (26) an seinem hinteren Ende (27) mit dem ersten
- 20 Antriebselement (8') zum Heben und Senken des Kolbens (23), d.h. zum Aspirieren und/oder Dispensieren von Flüssigkeit (2) verbunden ist.
- 25 6. Vorrichtung (1) nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Vorrichtung eine Steuerung zum Bewegen des Kolbens (23) mit dem ersten Antrieb (8) und/oder der Bewegungseinheit (3) mit dem zweiten Antrieb (14), bzw. zur Synchronisation dieser beiden Antriebe sowie zur Steuerung der Impulse des Piezostapels (26) und, falls erforderlich, zum Steuern des Ventils (17) umfasst.
- 30

7. Vorrichtung (1) nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Bewegungselement (7) zum Aspirieren und/oder Dispensieren von Flüssigkeit (2) eine Membran (28,28') umfasst.
- 5 8. Vorrichtung (1) nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Membran eine passive Membran (28) ist, die an ihrem Umfang (29) mit der Innenwand (38) des Hohlkörpers (4) und an ihrer Rückseite (31) mit einem Piezostapel (26) verbunden ist, der als Impulsgenerator (9) zum Abgeben von Impulsen auf die passive Membran (28) und damit auf die Flüssigkeit
10 (2) im Hohlraum (5) ausgebildet ist, wobei der Piezostapel (26) an seinem hinteren Ende (27) mit dem ersten Antrieb (8) zum Heben und Senken der Membran (28), d.h. zum Aspirieren und/oder Dispensieren von Flüssigkeit (2) verbunden ist.
- 15 9. Vorrichtung (1) nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** der erste Antrieb (8) einen DC-Motor mit einem Encoder oder einen Schrittmotor umfasst, welcher über ein mit dem Motor (30) verbundenes Übertragerstück (31) und ein daran befestigtes Miniaturlager (32) auf einen am hinteren Ende (27) des Piezostapels (26) befestigten Keil (33) wirkt.
- 20 10. Vorrichtung (1) nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Vorrichtung eine Steuerung zum Bewegen der Membran (28) mit dem ersten Antrieb (8) und/oder der Bewegungseinheit (3) mit dem zweiten Antrieb (14) sowie der Impulse des Piezostapels (26) und, falls erforderlich, zum Steuern des Ventils (17) umfasst.
- 25 11. Vorrichtung (1) nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Membran eine aktive, bimorphe Piezomembran (28') ist, die als Impulsgenerator (9) zum Abgeben von Impulsen auf die Flüssigkeit (2) im Hohlraum
30 (5) ausgebildet ist.

12. Vorrichtung (1) nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Membran (28') an ihrer Rückseite (31') oder an ihrem Umfang (29') mit einem Hohlzylinder (34) verbunden ist, der einen Keil (33) trägt.
- 5 13. Vorrichtung (1) nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie eine Ringdichtung (35) umfasst, welche den Hohlraum (5) zwischen dem Umfang (29') der aktiven Membran (28') und der Innenwand (38) des Hohlkörpers (4) abschliesst.
- 10 14. Vorrichtung (1) nach Anspruch 12 oder 13, **dadurch gekennzeichnet, dass** der erste Antrieb (8) einen DC-Motor mit einem Encoder oder einen Schrittmotor umfasst, welcher über ein mit dem Motor (30) verbundenes Übertragerstück (31) und ein daran befestigtes Miniaturlager (32) auf den am Hohlzylinder (34) befestigten Keil (33) wirkt.
- 15 15. Vorrichtung (1) nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Vorrichtung eine Steuerung zum Bewegen des Keils (33) mit dem ersten Antrieb (8) und/oder der Bewegungseinheit (3) mit dem zweiten Antrieb (14) sowie der Impulse der Piezomembran (28') und, falls erforderlich, zum
- 20 Steuern des Ventils (17) umfasst.
16. System (40) zur Aufnahme und/oder Abgabe von Proben einer Flüssigkeit (2), **dadurch gekennzeichnet, dass** es eine oder mehrere Vorrichtungen (1) gemäss einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6, oder 7 bis 10, oder 11 bis 15 umfasst.
- 25 17. System (40) nach Anspruch 16, **dadurch gekennzeichnet, dass** das System eine Robotervorrichtung (41) zum Bewegen der Vorrichtungen (1) in X- und/oder Y- und/oder Z-Richtung umfasst.
- 30

18. System (40) nach Anspruch 16 oder 17, **dadurch gekennzeichnet, dass** es erste Antriebe (8) und zweite Antriebe (14) mit Wellen (42) umfasst, welche zum Angreifen über Schaltelemente (43,43') am ersten Antriebselement (8') und/oder am zweiten Antriebselement (14') einzelner Vorrichtungen (1) oder von linearen Gruppen (44) bzw. zwei-dimensionalen Arrays (45) von Vorrichtungen (1) ausgebildet sind.
19. System (40) nach Anspruch 18, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Gruppen (44) 4, 8, 12, 16, 24 oder 32 Vorrichtungen (1) und die Arrays (45) 16, 32, 96, 384 oder 1536 Vorrichtungen umfassen.
20. System (40) nach Anspruch 18 oder 19, **dadurch gekennzeichnet, dass** es Schalter (46,46') zum linearen Verschieben von Schalt-Wellen (47) umfasst, welche - je nach Position - in Eingriff mit den Wellen (42) der Antriebe (8,14) und/oder mit den Antriebselementen (8',14')- gebracht werden können.
21. Verwendung einer Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 15 bzw. eines Systems (40) nach einem der Ansprüche 16 bis 20 zum Pipettieren oder Dispensieren von Proben einer Flüssigkeit (2).
22. Verwendung nach Anspruch 21, **dadurch gekennzeichnet, dass** Proben einer Flüssigkeit (2) in die Wells einer Mikroplatte, insbesondere einer Mikroplatte mit 96, 384 oder 1536 Wells, pipettiert oder dispensiert werden.
23. Verwendung nach Anspruch 21, **dadurch gekennzeichnet, dass** Proben einer Flüssigkeit (2) auf die Oberfläche eines Targets für die Probenuntersuchung, insbesondere eines MALDI TOF-MS Targets bzw. Bio-Chips, pipettiert oder dispensiert werden.

Fig. 1

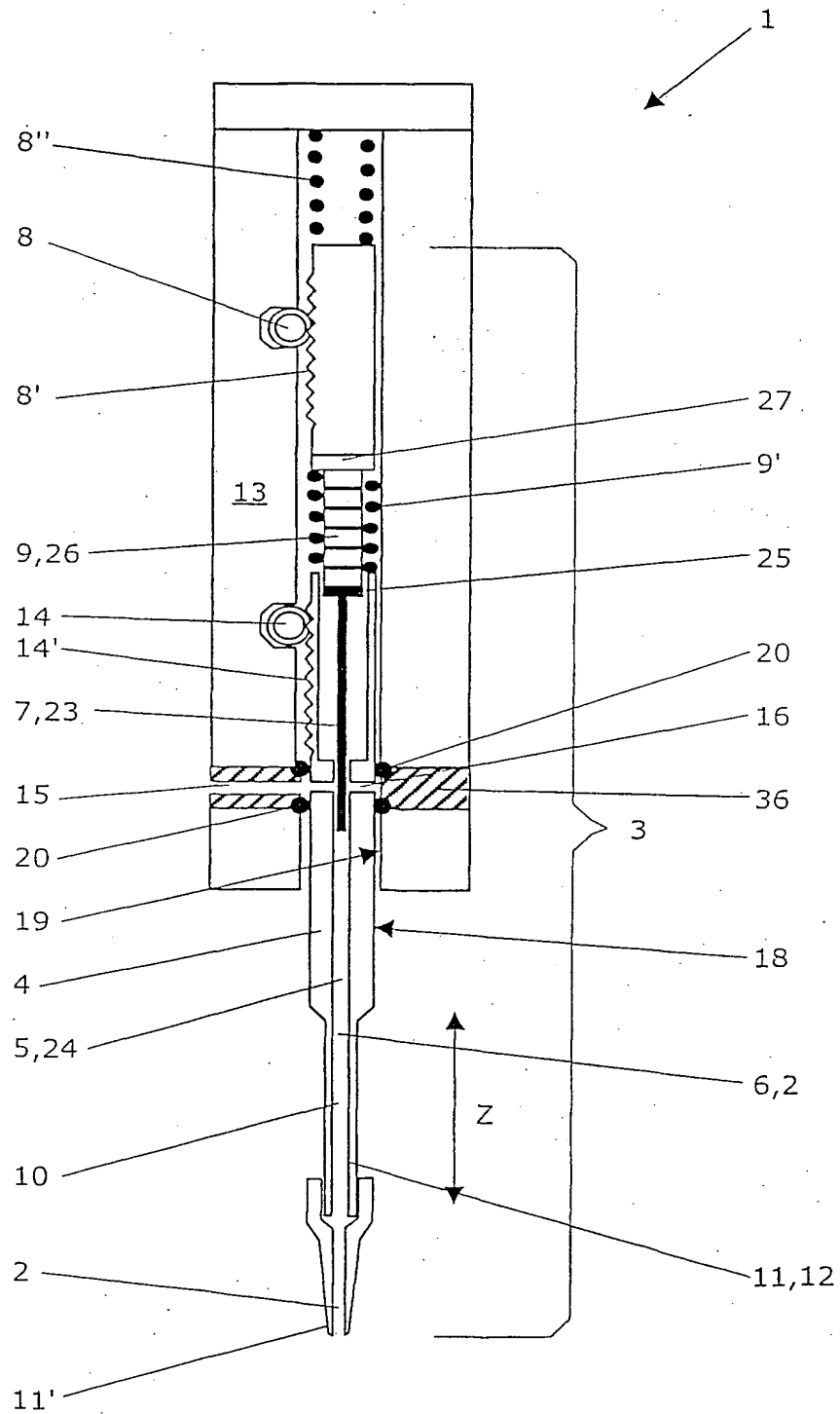


Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

Fig. 6

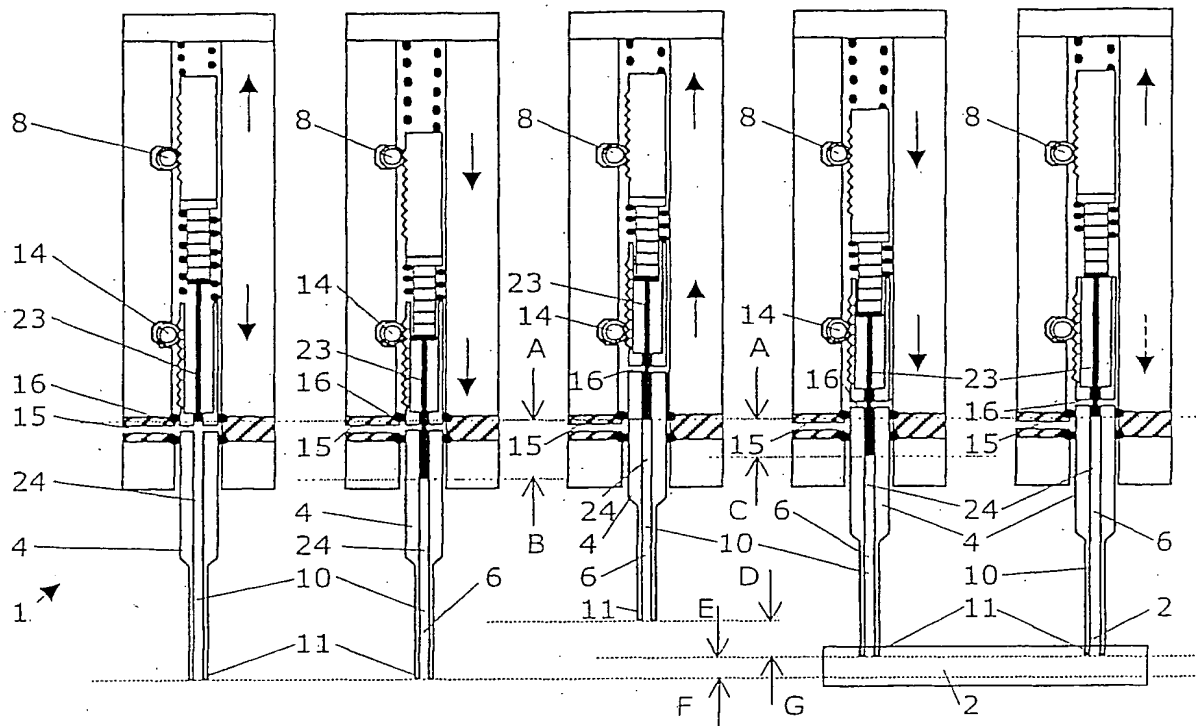


Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

Fig. 10

Fig. 11

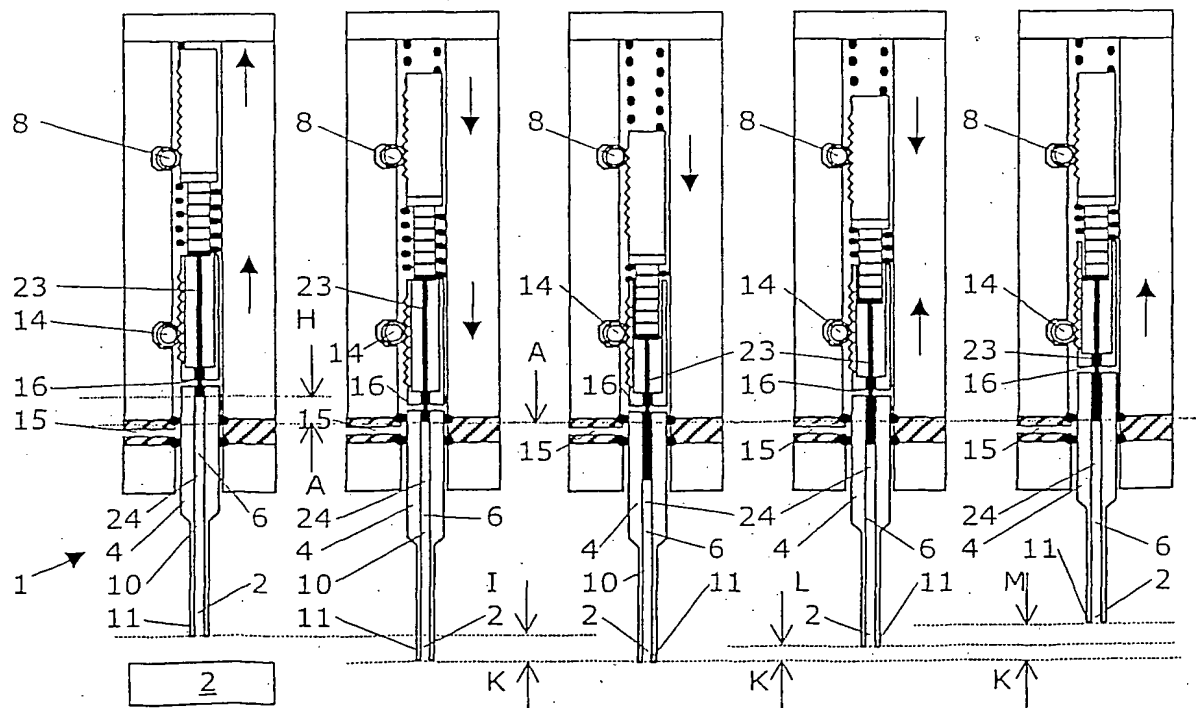


Fig. 12

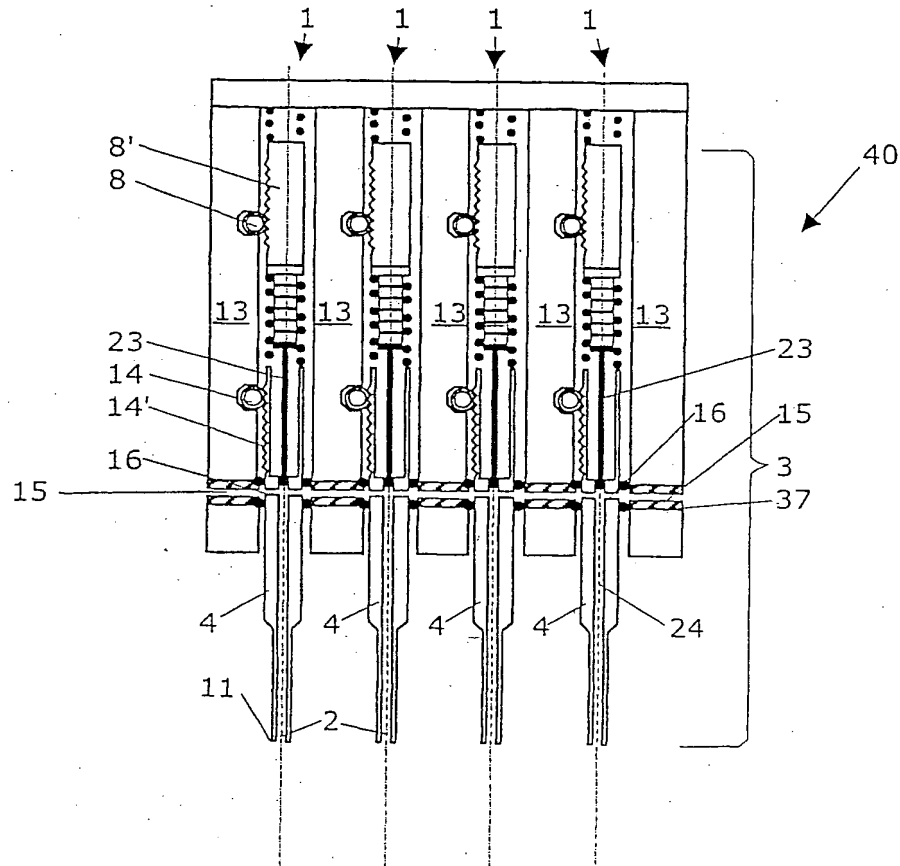


Fig. 13

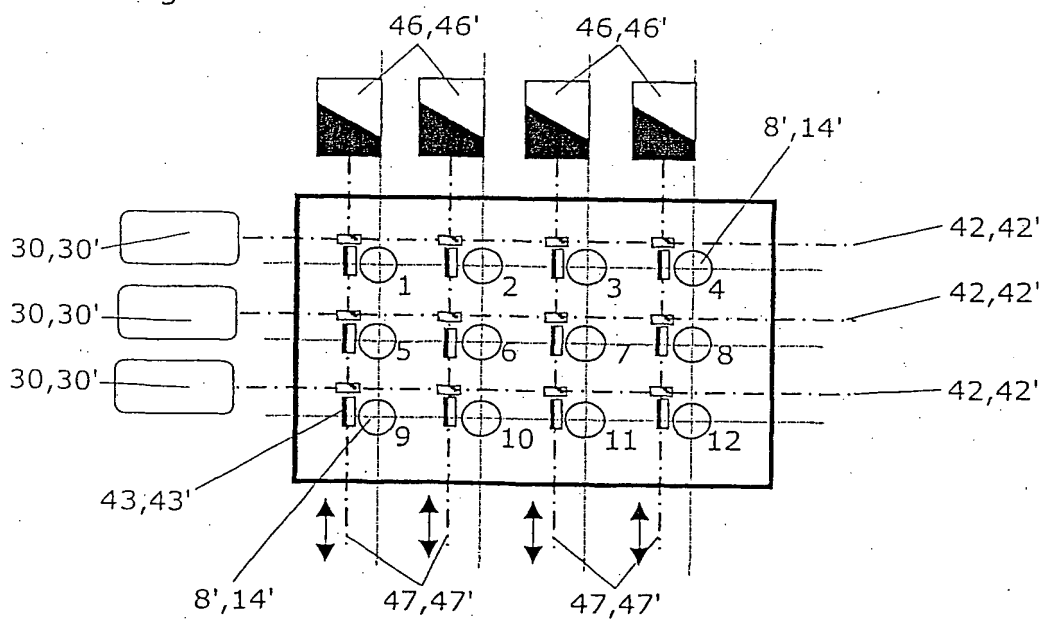


Fig. 14

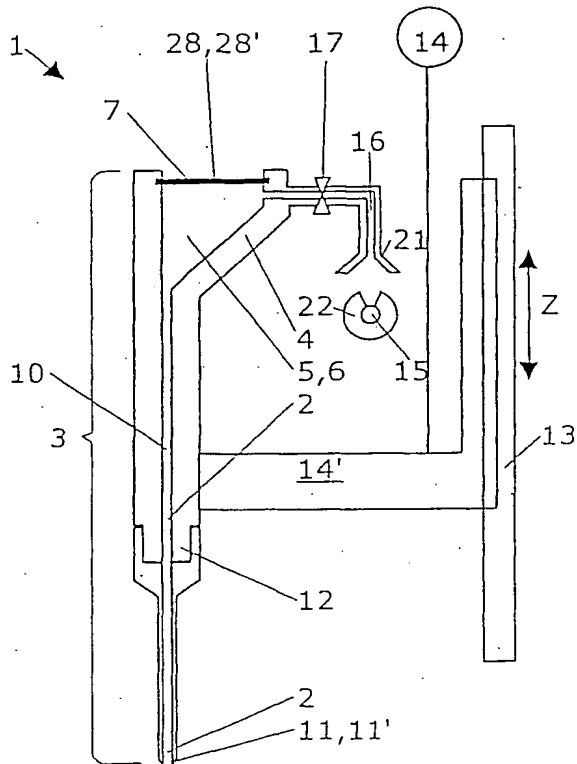


Fig. 15

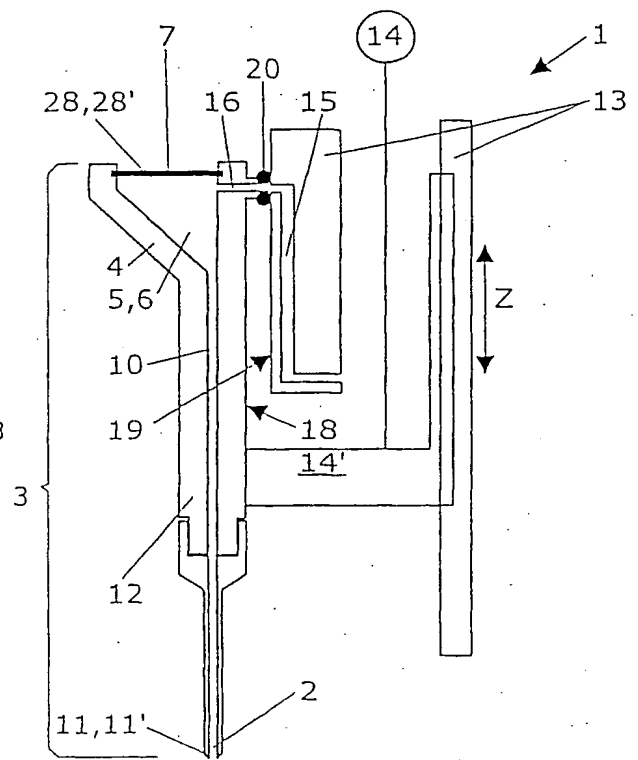


Fig. 16

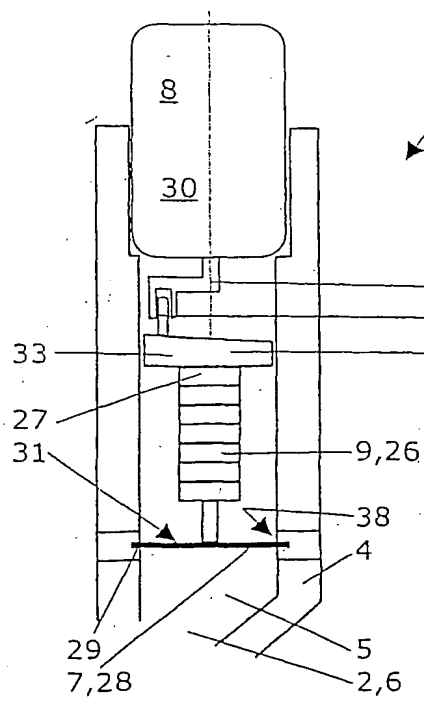
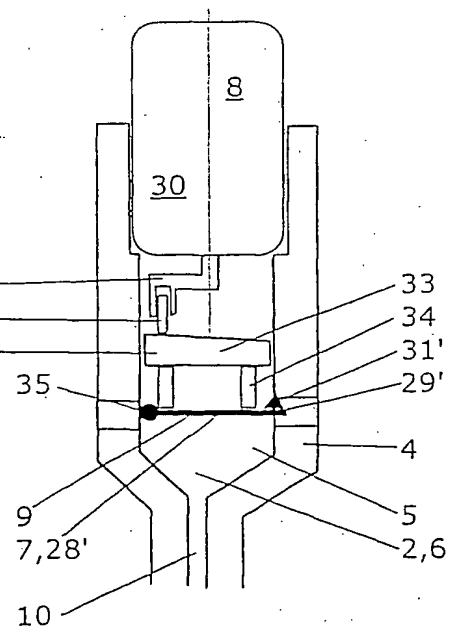


Fig. 17



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/CH 01/00672

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B01L3/02 B01L11/00 //F04B43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01L G01N F04B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 43 18 919 A (BODENSEEWERK PERKIN ELMER CO) 8 December 1994 (1994-12-08) column 1, line 47 -column 1, line 54 column 3, line 13 -column 3, line 43 column 4, line 14 -column 4, line 66 column 5, line 14 -column 5, line 26 column 5, line 47 -column 7, line 8 figures 1,2,4,5 ---	1-8, 16-19, 21-23
Y	WO 97 15394 A (BAINS WILLIAM ARTHUR ;HOUZEGO PETER JOHN (GB); SMITHKLINE BEECHAM) 1 May 1997 (1997-05-01) page 1, paragraph 4 -page 2, line 1 page 8, paragraph 3 -page 9, paragraph 5 figure 3 --- -/--	1-8, 16-19, 21-23

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 March 2002

Date of mailing of the international search report

18/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

- Authorized officer

Koch, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/CH 01/00672

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>US 5 916 524 A (TISONE THOMAS C) 29 June 1999 (1999-06-29) column 3, line 29 -column 4, line 16 column 4, line 66 -column 6, line 13 column 6, line 60 -column 7, line 57 column 8, line 15 -column 8, line 21 column 9, line 2 -column 9, line 50 column 11, line 13 -column 11, line 46 column 12, line 27 -column 12, line 40 column 15, line 28 -column 15, line 47 figures 1-9</p> <p>----</p>	6,16,23
Y	<p>US 5 763 278 A (BALMER JOHANNES KONRAD ET AL) 9 June 1998 (1998-06-09) cited in the application column 2, line 9 -column 2, line 21 column 3, line 16 -column 4, line 43 figures 1-6</p> <p>----</p>	17
A	<p>DE 198 27 293 A (UFERMANN RUEDIGER) 23 December 1999 (1999-12-23) column 1, line 37 -column 1, line 68 figures 1-4</p> <p>----</p>	5-8
A	<p>US 4 087 248 A (MILES LAUGHTON E) 2 May 1978 (1978-05-02) column 2, line 45 -column 2, line 51 column 8, line 49 -column 10, line 15 column 11, line 16 -column 11, line 19 figures 1-7</p> <p>----</p>	16,22
A	<p>US 6 024 925 A (KOESTER HUBERT ET AL) 15 February 2000 (2000-02-15) column 5, line 66 -column 13, line 16 figures 1-7</p> <p>-----</p>	19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/CH 01/00672

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4318919	A	08-12-1994	DE 4318919 A1	08-12-1994
WO 9715394	A	01-05-1997	EP 0862497 A1	09-09-1998
			JP 2000500567 T	18-01-2000
			WO 9715394 A1	01-05-1997
US 5916524	A	29-06-1999	US 2002001675 A1	03-01-2002
US 5763278	A	09-06-1998	AT 193464 T	15-06-2000
			DE 69608705 D1	06-07-2000
			DE 69608705 T2	08-02-2001
			WO 9716251 A1	09-05-1997
			EP 0876219 A1	11-11-1998
			ES 2150146 T3	16-11-2000
			PT 876219 T	30-11-2000
DE 19827293	A	23-12-1999	DE 19827293 A1	23-12-1999
US 4087248	A	02-05-1978	NONE	
US 6024925	A	15-02-2000	AT 204290 T	15-09-2001
			AU 735416 B2	05-07-2001
			AU 5106998 A	29-05-1998
			AU 5198098 A	29-05-1998
			AU 5247298 A	29-05-1998
			DE 19782095 T0	23-03-2000
			DE 19782096 T0	23-03-2000
			DE 19782097 T0	14-10-1999
			DE 29724250 U1	19-10-2000
			DE 29724251 U1	17-08-2000
			DE 29724252 U1	17-08-2000
			DE 29724341 U1	16-11-2000
			DE 69706187 D1	20-09-2001
			EP 1164203 A2	19-12-2001
			EP 0954612 A2	10-11-1999
			EP 0937096 A2	25-08-1999
			EP 0937097 A1	25-08-1999
			JP 2001501967 T	13-02-2001
			JP 2001503760 T	21-03-2001
			NO 992167 A	05-07-1999
			NO 992168 A	06-07-1999
			NO 992169 A	06-07-1999
			WO 9820019 A1	14-05-1998
			WO 9820020 A2	14-05-1998
			WO 9820166 A2	14-05-1998
			US 2001008615 A1	19-07-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/CH 01/00672

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 B01L3/02 B01L11/00 //F04B43/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01L 601N F04B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 43 18 919 A (BODENSEEWERK PERKIN ELMER CO) 8. Dezember 1994 (1994-12-08) Spalte 1, Zeile 47 -Spalte 1, Zeile 54 Spalte 3, Zeile 13 -Spalte 3, Zeile 43 Spalte 4, Zeile 14 -Spalte 4, Zeile 66 Spalte 5, Zeile 14 -Spalte 5, Zeile 26 Spalte 5, Zeile 47 -Spalte 7, Zeile 8 Abbildungen 1,2,4,5 ----	1-8, 16-19, 21-23
Y	WO 97 15394 A (BAINS WILLIAM ARTHUR ;HOUZEGO PETER JOHN (GB); SMITHKLINE BEECHAM) 1. Mai 1997 (1997-05-01) Seite 1, Absatz 4 -Seite 2, Zeile 1 Seite 8, Absatz 3 -Seite 9, Absatz 5 Abbildung 3 ----- -/-	1-8, 16-19, 21-23

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. März 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18/03/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Koch, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/CH 01/00672

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>US 5 916 524 A (TISONE THOMAS C) 29. Juni 1999 (1999-06-29) Spalte 3, Zeile 29 -Spalte 4, Zeile 16 Spalte 4, Zeile 66 -Spalte 6, Zeile 13 Spalte 6, Zeile 60 -Spalte 7, Zeile 57 Spalte 8, Zeile 15 -Spalte 8, Zeile 21 Spalte 9, Zeile 2 -Spalte 9, Zeile 50 Spalte 11, Zeile 13 -Spalte 11, Zeile 46 Spalte 12, Zeile 27 -Spalte 12, Zeile 40 Spalte 15, Zeile 28 -Spalte 15, Zeile 47 Abbildungen 1-9</p>	6,16,23
Y	<p>US 5 763 278 A (BALMER JOHANNES KONRAD ET AL) 9. Juni 1998 (1998-06-09) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 9 -Spalte 2, Zeile 21 Spalte 3, Zeile 16 -Spalte 4, Zeile 43 Abbildungen 1-6</p>	17
A	<p>DE 198 27 293 A (UFERMANN RUEDIGER) 23. Dezember 1999 (1999-12-23) Spalte 1, Zeile 37 -Spalte 1, Zeile 68 Abbildungen 1-4</p>	5-8
A	<p>US 4 087 248 A (MILES LAUGHTON E) 2. Mai 1978 (1978-05-02) Spalte 2, Zeile 45 -Spalte 2, Zeile 51 Spalte 8, Zeile 49 -Spalte 10, Zeile 15 Spalte 11, Zeile 16 -Spalte 11, Zeile 19 Abbildungen 1-7</p>	16,22
A	<p>US 6 024 925 A (KOESTER HUBERT ET AL) 15. Februar 2000 (2000-02-15) Spalte 5, Zeile 66 -Spalte 13, Zeile 16 Abbildungen 1-7</p>	19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/CH 01/00672

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 4318919	A	08-12-1994	DE	4318919 A1	08-12-1994
WO 9715394	A	01-05-1997	EP	0862497 A1	09-09-1998
			JP	2000500567 T	18-01-2000
			WO	9715394 A1	01-05-1997
US 5916524	A	29-06-1999	US	2002001675 A1	03-01-2002
US 5763278	A	09-06-1998	AT	193464 T	15-06-2000
			DE	69608705 D1	06-07-2000
			DE	69608705 T2	08-02-2001
			WO	9716251 A1	09-05-1997
			EP	0876219 A1	11-11-1998
			ES	2150146 T3	16-11-2000
			PT	876219 T	30-11-2000
DE 19827293	A	23-12-1999	DE	19827293 A1	23-12-1999
US 4087248	A	02-05-1978	KEINE		
US 6024925	A	15-02-2000	AT	204290 T	15-09-2001
			AU	735416 B2	05-07-2001
			AU	5106998 A	29-05-1998
			AU	5198098 A	29-05-1998
			AU	5247298 A	29-05-1998
			DE	19782095 T0	23-03-2000
			DE	19782096 T0	23-03-2000
			DE	19782097 T0	14-10-1999
			DE	29724250 U1	19-10-2000
			DE	29724251 U1	17-08-2000
			DE	29724252 U1	17-08-2000
			DE	29724341 U1	16-11-2000
			DE	69706187 D1	20-09-2001
			EP	1164203 A2	19-12-2001
			EP	0954612 A2	10-11-1999
			EP	0937096 A2	25-08-1999
			EP	0937097 A1	25-08-1999
			JP	2001501967 T	13-02-2001
			JP	2001503760 T	21-03-2001
			NO	992167 A	05-07-1999
			NO	992168 A	06-07-1999
			NO	992169 A	06-07-1999
			WO	9820019 A1	14-05-1998
			WO	9820020 A2	14-05-1998
			WO	9820166 A2	14-05-1998
			US	2001008615 A1	19-07-2001

THIS PAGE BLANK (USPTO)